

(Aus dem allergologischen Ambulatorium der Dermatologischen
Universitätsklinik Basel)

Zur Kenntnis der Ursachen des kindlichen Asthma bronchiale mit besonderer Berücksichtigung der Allergie gegen Hausstaub

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Rudolf Campell

von Susch, Graubünden



19

57

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor Lutz

Tag der Promotion: 5. Juli 1956

Sonderdruck aus International Archives of Allergy and Applied Immunology,
Vol. 10, No. 2 (1957)



Zur Kenntnis der Ursachen des kindlichen Asthma bronchiale mit besonderer Berücksichtigung der Allergie gegen Hausstaub

Von RUDOLF CAMPPELL

Aus dem Allergologischen Ambulatorium der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli).

Das Asthma bronchiale ist ein Krankheitsbild, das sowohl für sich allein, als auch in Kombination mit Rhinitis vasomotorica, Colitis mucosa oder chronischem Ekzem recht häufig angetroffen wird. Es scheint, als ob speziell das im Kindesalter auftretende Asthma in den letzten Jahren im Zunehmen begriffen wäre, wird doch nach einer Mitteilung des Basler Schularztes heute das Asthma bei Schulkindern zirka zehnmal häufiger beobachtet als noch vor 15 Jahren, während die Schülerzahl in dieser Zeit nur um zirka 30–40 % zugenommen hat. Es liegt also ein praktisch wichtiges Problem vor, das uns zur nachfolgenden Studie veranlaßt hat.

I. Ätiologie des Asthma bronchiale

Eine einzige, klar definierte Ätiologie des Asthma bronchiale ist nicht bekannt. Das Asthma gehört vielmehr zu denjenigen Reaktionsformen des Organismus, von denen der Satz gilt, daß ein und dasselbe anatomische, funktionelle und klinische Krankheitsbild ätiologisch durch sehr verschiedene Ursachen hervorgerufen werden und pathogenetisch sowohl allergischer als nicht allergischer Natur sein kann. Das Asthma ist somit keine ätiologische und pathogenetische Krankheitseinheit, sondern ein symptomatisches Geschehen (1). Dementsprechend ist es im Laufe der Zeit – nicht selten unter dem Einfluß eben aktueller Anschauungen – auf zahlreiche, sehr verschiedene Ursachen zurückgeführt worden (2). An solchen werden zum Beispiel in Betracht gezogen:

1. *Mechanische Ursachen* im Sinne anatomisch nachweisbarer Einengung der Atemwege, sei es durch Druck von außen (Struma, Thymus, Lymphknoten usw.), oder innere Verlegung, zum Beispiel durch Adenoide oder Geschwülste.

2. *Physikalische* oder *physikalisch-chemische Ursachen*, wie Einwirkungen der Außenwelt auf den Respirationstraktus oder den gesamten Organismus, zum Beispiel atmosphärischer Druck, Temperatur, Feuchtigkeit, Gase, Gerüche.

3. Störungen im Gleichgewicht des *vegetativen Nervensystems*, besonders mit Überwiegen des Vagus (Einschlafen, Aufregungen usw.). Die günstige Wirkung der Sympathikomimetika wäre in diesem Sinne zu verwerten.

4. *Infektionen* des Respirationstraktus oder anderer Organe mit vermehrter Sekretion, Hyperämie, Reizung, wobei auch eine Allergie gegen Bakterien oder ihre Toxine eine Rolle spielen kann.

5. *Endokrine Gleichgewichtsstörungen*, wie sie in der Pubertät, vor der Menstruation, in der Schwangerschaft auftreten können. Auch die günstige Wirkung von Cortison und ACTH wäre hier zu erwähnen.

6. *Psychogene Einflüsse*. Es ist bekannt, daß bedingte Reflexe durch einen psychischen Schock ausgelöst werden können; dementsprechend sind auch Asthmaanfälle beim Betrachten bestimmter Farben, Gemälde, Gegenstände oder durch Hören bestimmter Töne beschrieben worden.

7. *Der Calciumgehalt des Blutes*. Asthma soll häufiger bei Rachitikern auftreten; andererseits wirken Calciuminjektionen bei Asthmatikern oft günstig.

8. *Allergene als Ursache*. Im Zusammenhang mit dem Ausbau der allergologischen Forschung und der dabei gewonnenen Vertiefung unserer Erkenntnisse auf diesem Gebiet ist besonders im letzten Jahrzehnt der allergischen Genese des Asthmas vermehrte Aufmerksamkeit geschenkt worden. Die außerordentlich umfangreiche Literatur der letzten Jahre läßt erkennen, daß in allen Ländern in dieser Richtung eifrig gearbeitet wird (3). Die Resultate dieser Arbeiten sind allerdings keineswegs einheitlich, so daß es schwer fällt, sich ein zuverlässiges Bild über die tatsächliche Bedeutung der allergischen Reaktion für das Zustandekommen des Asthma bronchiale zu machen. Eine weitere Bearbeitung dieses Themas ist deshalb notwendig.

Es bot sich uns nun eine Gelegenheit, solche Studien an einer recht gut umschriebenen Gruppe von Asthmapatienten durchzuführen, nämlich an Pfleglingen des Asthma-Kinderheims, welches die Stadt Zürich in Celerina-Schlarigna im Oberengadin (1800 m) eingerichtet hat. In dieses Heim werden aus dem Tiefland Kinder mit Asthma zu einem 1–2 Jahre dauernden Höhengaufenthalt eingewiesen, und wir hatten die Möglichkeit, an diesen Kindern folgende 2 Gruppen von Untersuchungen durchzuführen:

A. Eine katamnestische Umfrage bei den früher im Heim beherbergten, seitdem wieder nach Hause entlassenen Kindern.

B. Studien über die Bedeutung von Allergenen mit Hilfe von Hauttesten bei zur Zeit unserer Untersuchungen im Heim befindlichen Kindern.

II. Resultat der eigenen Untersuchungen

A. Katamnestische Erhebungen

Diese Untersuchung erstreckte sich auf 180 Kinder, die einen 2jährigen Aufenthalt im Kinderheim verbracht hatten. Sie waren alle zuvor an der Universitäts-Kinderklinik in Zürich (an dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. *Fanconi*, Direktor des Kinderspitals in Zürich, für die Erlaubnis zur Bearbeitung dieses Krankengutes bestens danken) untersucht und zu einer Höhenkur bestimmt worden. Die Zeit zwischen ihrer Entlassung und unserer Untersuchung betrug zirka 1–2 Jahre.

Hervorzuheben ist, daß sämtliche Kinder während ihres Aufenthaltes im Sanatorium asthmafrei waren.

Den Eltern dieser Kinder wurde folgender Fragebogen gestellt:

1. Besteht Asthma allein / oder mit Ekzem, Nesselfieber, Heuschnupfen, Migräne, Darmkrämpfe, Bettnässen?
 - a) Was trat zuerst auf? Wann?
 - b) Wechseln die Krankheiten ab oder treten sie zusammen auf?
 - c) Hatte das Kind Milchschorf?
 - d) Hatte das Kind Fußpilze?
 - e) Wurde das Kind während einer Krankheit mit Penicillin behandelt?
2. Falls Asthma besteht:

Erster Anfall:	Tageszeit der Anfälle:
Abhängig von Jahreszeit?	von Erkältung?
Besser in der Höhe?	wo?
3. Litt die Mutter während der Schwangerschaft an Fußpilzen, oder *stärker als gewöhnlich* an Heuschnupfen, Darmkrämpfen, Depressionen, Asthma, Migräne oder Nervosität?

Zu Frage 2 (Auftreten des Asthmas).

Bei 41 Patienten war das Auftreten der Asthmaanfälle von der Tageszeit abhängig; 44 Kinder zeigten deutliche jahreszeitliche Schwankungen der Symptome, 19 besonders bei Wetterwechsel. In 56 Fällen trat nach Erkältungen das Asthma verstärkt auf. 10 Kinder sollen ihre ersten Asthmasymptome im Anschluß an Keuchhusten aufgewiesen haben.

Das Auftreten von Asthmaanfällen zu bestimmten Tageszeiten, speziell nachts, weist auf das mögliche Bestehen einer Sensibilität gegen Hausstaub spezieller Wohnräume oder Möbel hin. Jahreszeitliche Schwankungen, sowie das Inerscheintreten der Symptome bei Wetterwechsel hängen mit dem Luftfeuchtigkeitsgrad, der Temperatur, dem Barometerstand, der Windstärke und -richtung zusammen; durch sie wird einesteils der Gehalt der Luft an Schimmelpilzsporen, Pollen und sonstigem Staub, andernteils die Anfälligkeit des Respirationstraktus für Reizungen und Infektionen beeinflusst. Asthmaanfälle, die besonders bei Erkältungen auftreten, können unspezifisch durch die Hyperämie der Schleimhäute verursacht sein oder auf einer Allergie gegen Bakterien beruhen. Nach Literaturangaben soll der Hälfte der Fälle von Asthma eine akute Rhinitis respektive Bronchitis infektiöser oder allergischer Art vorausgehen (8).

Die Tatsache, daß das Asthma bronchiale bei 10 Kindern im Anschluß an Pertussis auftrat, ließe sich mit organisch-mechanischer oder mit psychischer Fixation des Hustenreflexes erklären. In der Literatur wird angegeben, daß nach Pertussis in 15 %, nach Masern nur in 4 % der Fälle Asthma aufgetreten sei (8).

Zu Frage 3 (Krankheitssymptome der Mutter während der Gravidität).

Von den Müttern unserer Patienten wurden folgende während der Schwangerschaft gemachten Beobachtungen angegeben:

- in 25 Fällen Nervosität,
- in 8 Fällen Depressionen,
- in 7 Fällen Migräne,
- in 5 Fällen Heuschnupfen,
- in 4 Fällen Asthma,
- in 1 Fall Darmkrämpfe.

Fußmykosen zeigten sich bei keiner der Mütter. Zur Frage, ob eine Sensibilisierung der Frucht durch die schwangere Mutter stattfindet, läßt sich damit nicht Stellung nehmen. Andererseits dürften unsere Zahlen vermuten lassen, daß eine verstärkte allergische Bereitschaft der Schwangeren bestehe, entgegen den sonst gemachten Beobachtungen, daß während der Schwangerschaft allergische Symptome verschwinden.

Zu Frage 4 (familiäre Belastung).

Unter den Familienangehörigen der erwähnten 110 Kindern finden sich

- 5 Angehörige mit Heuschnupfen,
- 29 Angehörige mit Asthma,
- 21 Angehörige mit Ekzem,
- 8 Angehörige mit Migräne,
- 7 Angehörige mit Nesselfieber,
- 11 Angehörige mit Depressionen,
- 27 Angehörige mit Nervosität.

Dieses gehäufte Auftreten allergischer Krankheiten in derselben Familie dürfte die Vererbung der Disposition zur allergischen Diathese deutlich zutage treten lassen. Hingegen ist weder die Vererbung einer spezifischen Sensibilität noch eines speziellen Organsymptoms nachzuweisen.

43 Kinder werden von ihrer Familie als nervös oder sehr sensibel bezeichnet; bei 37 Kindern sollen durch spezielle Aufregungen Asthmaanfälle auslösbar sein, in 14 Fäl-

len werden Schwierigkeiten irgendwelcher Art in der Familie angegeben. Ob solche Kinder wegen ihres Asthmas nervös und sensibel sind, oder ob das Asthma die Folge ihrer Nervosität ist, muß von Fall zu Fall abgeklärt werden. Das Auftreten eines Asthmaanfalles bei besonderen Aufregungen darf nicht einfach als reines psycho-nervöses Symptom gedeutet werden, kann doch Asthma sehr gut durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion gebahnt und dann sekundär durch einen anderen Mechanismus ausgelöst werden (9).

Zu Frage 5 (vorgängige Behandlung).

Die meisten Kinder waren vor der Höhenkur bereits behandelt worden.

Die Liste der verordneten Medikamente umfaßt verschiedene Antihistaminika wie Synopen, Thephorin, Pyribenzamin, ferner Iminol, AM 49, Resyl, Asmac, Calcium, Ephedrin, Ipedrin, Räucherpulver, Asthmalgin. Auch verschiedene Hausrezepte und Naturheilmittel wurden angewendet. Manche Kinder waren einer physikalischen Therapie mit Atemgymnastik und Stimmübungen unterzogen worden. 8 Kinder hatten eine spezielle Diät erhalten.

46 Kindern waren schon vorher für längere Zeit in die Höhe geschickt worden. Von diesen hatten 24 eine gleich gute, 16 eine schlechtere und 6 eine bessere Wirkung als später in Celerina verspürt. Bei weiteren 30 Kindern hatten kürzere Aufenthalte in der Höhe sehr rasch zu einer Besserung geführt, wobei oft schon geringe Höhendifferenzen eine gute Wirkung hervorgerufen hatten.

Daß bei Klimakuren die Asthmatiker verschieden reagieren, wird in der Literatur oft erwähnt und soll später noch eingehender erläutert werden (10).

Aus den negativen Resultaten der Atemgymnastik und Atemtherapie darf nicht auf eine Nutzlosigkeit dieser Methoden geschlossen werden, da deren Nützlichkeit von anderer Seite eindeutig bejaht wird (11). Gerade im Wachstumsalter ist sie von großer Bedeutung.

Die Diättherapie ist hingegen erfahrungsgemäß von geringem Nutzen, da die in der Literatur als Ursache von Asthma beschriebenen Nahrungsmittelallergien in unseren Verhältnissen kaum je angetroffen werden (12, 13).

Zu Frage 6 (bisheriger Verlauf).

Wie oben bereits hervorgehoben wurde, waren sämtliche Pfleglinge des Heims während des Höhengaufenthaltes frei von Asthmaerscheinungen. Aus den Antworten auf unsere Nachfrage ergibt sich, daß ein Jahr nach der Entlassung aus dem Heim und Rückkehr nach Hause 50 Kinder als völlig geheilt bezeichnet werden, 60 dagegen noch Asthmaanfälle hatten, wovon 35 selten, 7 wenige, 5 oft, 4 nur bei Föhneinbruch, 6 nur bei Wetterumschlag und 3 bei Erkältungen. 28 von diesen 60 Kindern brauchten noch Medikamente. Gesamthaft wird der Krankheitsverlauf seit dem Höhengaufenthalt von den Patienten oder ihren Angehörigen in 72 Fällen als gebessert angegeben. Keinen Erfolg hatten demnach 38 Kinder. 29 davon hatten unmittelbar nach ihrer Rückkehr ins Unterland stärkere Asthmasymptome als je zuvor. Diese wurden zwar, zum Teil auch ohne Therapie, nach einigen Monaten wieder schwächer, so daß sich der Krankheitszustand dieser 29 Kinder ebenfalls ein Jahr nach Höhengaufenthalt etwas gebessert hatte.

Die 50 vollkommen geheilten Fälle lassen nun deutlich erkennen, daß es bisweilen genügt, die Kinder aus dem Allergen- eventuell auch Familienmilieu, den im Wohnort bestehenden klimatischen Verhältnissen zu entfernen, um eine bleibende Heilung zu erzielen.

Ganz speziell sind jedoch die Fälle zur Kenntnis zu nehmen, die nach asthmafreiem Kuraufenthalt beim Nachhausekommen gleiche oder sogar stärkere Anfälle aufweisen als vorher. Außer den psychischen Faktoren der Rückkehr ins Familienmilieu, die man auch als Ursache von Asthmaanfällen bei Besuch der Eltern im Asthmaheim

kennt, spielen hier sicher das Klima und die Hausallergene eine wichtige Rolle. Die auf ein Allergen sensibilisierten Kinder werden zwar durch Ort- und Klimawechsel während 1–2 Jahren dem Kontakt mit diesem ganz entzogen (14), um sich in dieser Zeit völlig wohl zu befinden, werden ihm jedoch nach ihrer Rückkehr immer noch als sensibel oder sogar noch stärker sensibilisiert erneut ausgesetzt, womit die starken Asthmaanfälle bei der Heimkehr erklärt werden könnten.

Um hierüber weitere Aufklärung zu erhalten, führten wir die zweite Gruppe unserer Untersuchungen durch.

B. Studien über die Bedeutung von Allergenen für die Genese des Asthma bronchiale

Das allergisch bedingte Asthma bronchiale kommt nach unseren heutigen Kenntnissen so zustande, daß durch die Antigen-Antikörper-Reaktion einerseits eine direkte Schädigung der Zellen der Bronchialmuskulatur und Bronchialschleimhaut eintritt, wodurch es zu Spasmus der glatten Muskulatur, zu vermehrter Permeabilität, Ödem, Hypersekretion und Hyperämie kommt. Andererseits wird bei der damit verbundenen Freisetzung pharmakodynamisch sehr aktiver Stoffe wie Histamin und Acetylcholin ein veränderter Tonus des vegetativen Nervensystems bewirkt, der sich unter anderem ebenfalls in einer erhöhten Krampfbereitschaft der glatten Muskulatur zeigen kann.

Als Allergene kommen generell in Frage (15):

1. Exogene Allergene:
 - a) Ingestionsallergene,
 - b) Inhalationsallergene,
 - c) Kontaktallergene,
 - d) Injektionsallergene,
 - e) physikalische Allergene.
2. Endogene Allergene:
Chronische Infekte mit Allergie auf Bakterien-Eiweiße und deren Produkte.
Körpereigene Abbaustoffe.
3. Invasionsallergene durch Darmparasiten.

Asthma kann durch alle drei Klassen von Antigenen hervorgerufen werden. Naturgemäß dürften die durch Inhalation direkt auf die Bronchialschleimhäute gelangenden Allergene die Hauptrolle spielen. Es handelt sich um: Pollen, Gase, Rauch, Dämpfe, jeglichen Staub, besonders Hausstaub mit sämtlichen Stoffen, die darin enthalten sein können, wie zum Beispiel:

1. Lebender Tiere (Insekten, Milben usw.).

2. tierischer Produkte: Federn (von Taube, Ente, Huhn, Gans, Strauß usw.), Haare (von Pferd, Kuh, Katze, Dachs usw.), Wolle (von Kaninchen, Ziege, Kamel, Schaf, Hase usw.), Seide, Pelze und Felle (Fuchs, Nutria, Hermelin, Kaninchen, Marder usw.).
3. von Pflanzen und pflanzlichen Produkten: Gräser (Heu, Stroh, Palmfaser, Alpengras, Indiafaser, Seegrass usw.), Kapok, pflanzliche Spinnfasern (Baumwolle, Flachs, Nessel, Kunstseide, Zellwolle usw.), Hölzer, Gummi, Tabak, Bakterien und deren Produkte, Schimmel und deren Produkte usw.

In unseren Fällen von Bronchialasthma haben wir die Scratch-Teste folgendermaßen durchgeführt:

Auf dem Rücken des Patienten werden mit einer Injektionsnadel oder Impfpflanzette kurze, nicht blutende Kratzstriche angebracht. Staub und Trockenextrakte werden in einem Tropfen n/10 NaOH aufgeschwemmt und mit einem Holzstäbchen leicht in den Kratzstrich eingerieben. Nach 10–15 Minuten wird die Reaktion abgelesen. Eine positive Reaktion ist am Auftreten einer urticariellen Quaddel mit rotem Hof und an starkem Jucken erkennbar. Zu einer Fehldiagnose könnte eine Urticaria factitia führen, doch ist dies durch Anbringen einer Kontrolle ohne Testmaterial leicht zu vermeiden. Derartige Tests führen wir bei unseren Asthmakindern routinemäßig durch mit: Pollen-, Federn-, Tierhaar-, Pelzwerk-, Bakterien-, Askariden- und verschiedenen Bettstaubextrakten. Im ganzen wurden 1954 46 Pfleglinge des Kinderheims in Celerina in dieser Weise getestet.

Es reagierten positiv

auf Bettstaubextrakt aus Zürich	24 Kinder
auf verschiedene Bettstaubextrakte von Asthmatikern in Basel	26 Kinder
auf Tierhaarextrakt	3 Kinder
auf Heustaubextrakt	2 Kinder
auf Blütenstaub	15 Kinder
auf Seegrasmatratteninhalt	5 Kinder
auf Crin d'Afrique Matratteninhalt	0 Kinder
auf Kapok-Matratteninhalt	0 Kinder

Es ergibt sich somit, daß mehr als die Hälfte aller jugendlichen Patienten, die an Asthma bronchiale leiden, auf Bettstaub aus dem Unterland positive Hautteste geben (10).

Dieselben Tests mit aus dem Engadin stammendem Bettstaub ergaben bei den gleichen Kindern folgende Resultate:

Es reagierten positiv

auf Bettstaub aus verschiedenen Schlafzimmern des Kinderheims in Celerina	4 Kinder
auf Staub aus einem sonstigen Haus in Celerina	4 Kinder
auf Bettstaub aus dem gleichen Haus	2 Kinder

Es kann daraus geschlossen werden, daß das Allergen, das im Bettstaub des Unterlandes vorhanden ist, sich im Staub aus dem Engadin nicht vorfindet.

Aus den oben angeführten Resultaten ergibt sich weiterhin, daß, trotzdem etwas mehr als die Hälfte der Kinder auf Bettstaub reagieren, die Tests mit den zur Füllung der Betten verwendeten Rohmaterialien wie Federn, Tierhaare, Pelzwerk, Seegras, Kapok, Crin d'Afrique für sich allein nur bei ganz wenigen Kindern positiv ausfielen. Es muß daraus gefolgert werden, daß diese Stoffe an sich nicht das wesentliche im Bettstaub vorhandene Allergen sein können.

Auch Pflanzenpollen, auf die eine Anzahl von Kindern positiv reagiert haben, dürften als eigentliches Bettstauballergen nicht in Betracht zu ziehen sein. Denn diese Patienten, die bei Übersiedlung an einen neuen Aufenthaltsort ihr Asthma gänzlich verloren haben, kommen auch am neuen Ort mit denselben Pollen in Kontakt. Wenn sie dabei nun nicht erkranken, können die Pollen nicht das im Bettstaub enthaltene wesentliche Allergen darstellen.

Um dieses Allergen vielleicht noch etwas näher charakterisieren zu können, haben wir folgende weitere Untersuchungen angestellt:

Zunächst haben wir Prüfungen mit einzelnen Sorten Hausstaub des Patienten durchgeführt, das heißt wir haben Tests mit separat aus der Matratze, Untermatratze, Wolldecke, Kopfkissen, Bettvorlage, Vorhängen, Teppich, Couch, Arbeitsfeld usw. entnommenen Staub angelegt. Dabei ist interessant festzustellen, daß oft eine spezifische Sensibilität gerade nur auf eine einzelne Staubart besteht (16). Über die eigentliche Beschaffenheit des Allergens erhielten wir jedoch auch damit keinen Aufschluß.

Als auf ein das Asthma möglicherweise auslösendes Allergen hat man seit jeher die Aufmerksamkeit auf die in der Luft der Umgebung der Asthmatiker vorhandenen Schimmelpilzsporen gerichtet.

Nachdem schon *Storm van Leeuwen* (17) vermutet hatte, ein Schimmelpilz, den er aus dem Matratzenstaub einer Patientin züchtete, könnte die Ursache der Hausstauballergie sein, und deshalb die im feuchten Klima Hollands häufiger als in trockenem auftretenden Asthmaanfälle mit einem vermehrten Wachstum des Pilzes in der Feuchtigkeit in Beziehung gesetzt hatte, sind zahlreiche

Arbeiten zur Frage der Bedeutung der Schimmelpilze für das Asthma veröffentlicht worden (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31).

Man hat sich zunächst über die Konzentration der Schimmelpilzsporen in der Luft von Wohnstätten, Städten, der Landschaft der Umgebung, von Höhenkurorten, an der Waldgrenze, im Flugzeug usw. zu orientieren gesucht. Bis zur Höhe der Waldgrenze variiert die Sporenkonzentration nicht wesentlich, während die einzelnen Sporenarten – unter denen Sporen von *Hormodendron*, *Penicillium*, *Aspergillus* die häufigsten sind – wohl etwas verschiedene Konzentrationen zeigen, aber sich überall vorfinden. Oberhalb der Waldgrenze geht die Sporenkonzentration zunehmend zurück, doch finden sich auch 1000 m darüber noch Sporen.

Die Konzentration der Sporen wird durch verschiedene Faktoren beeinflußt. So sind starke jahreszeitliche Schwankungen mit einem besonders hohen Sporengehalt vom Juni bis Oktober festzustellen.

Bei hoher relativer Feuchtigkeit mit hoher Temperatur, bei Nebel ist die Sporenkonzentration in der Außenluft erhöht. Sie ist von Windstärke und Windrichtung abhängig. Auch in Wolken wurde ein höherer Sporengehalt nachgewiesen. Verminderte Sporenkonzentration ist nachzuweisen bei trockener Luft, während oder unmittelbar nach Regenfall oder in schneebedeckter Landschaft.

In unbewohnten Häusern ist der Sporengehalt der Luft geringer als in bewohnten, in denen durch das Hin und Her der Bewohner stets ein gewisser Luftzug vorhanden ist. Auch Konvektionsströme führen dauernd zum Aufwirbeln der Sporen. So konnten in einem vierstöckigen Gebäude im Parterre ausgesäte hausfremde Sporen schon nach wenigen Minuten im ganzen Hause nachgewiesen werden. In feuchten und hygienisch schlecht eingerichteten Häusern werden pro Luftseinheit mehr Sporen gefunden.

Ein Zusammenhang zwischen der Allergie gegen Schimmelpilze und gegen Hausstaub konnte bis jetzt freilich nicht eindeutig nachgewiesen werden. Unter den Hausstaub-sensitiven Patienten wiesen nur 10 % einen positiven Hauttest gegenüber Schimmel-extrakten auf. Allerdings ist hierzu beizufügen, daß gegen Schimmelpilze sensible Personen oft eine spezifische Sensibilisierung auf nur eine Pilzspecies und nicht auf das Genus aufweisen, so daß bei

eventuell 600 Arten des Genus *Penicillium* eine Testung mit sämtlichen Species praktisch unmöglich ist.

Man hat deshalb Tests mit Extrakten, die nur aus den aus dem Hausstaub der Patienten gezüchteten Schimmelpilzen hergestellt waren, vorgenommen, doch war auch damit die Identität des Hausstauballergens mit einem Schimmelpilzantigen nicht eindeutig zu beweisen.

Schließlich hat man versucht, aus einer Analyse des Hausstaubantigens selbst näheren Aufschluß über Einzelheiten seiner Bestandteile zu gewinnen (28, 29, 32, 33, 34, 35, 36). Chemische Analysen haben ergeben, daß es sich um eine Verbindung indifferenten Polysaccharidgruppen mit einer aktiven Polypeptidgruppe handle, doch hat auch dies noch nicht weiter geführt.

Die in Paris und London festgestellte Tatsache, daß solche Hausstauballergien besonders durch Staub aus feuchten, auf feuchtem Boden stehenden oder an Wasserläufen gelegenen Wohnungen auftreten, führte zur Vermutung, daß das gesuchte Antigen das Produkt der Einwirkung lebender Organismen, die in feuchtem Milieu besonders gute Entwicklungsbedingungen vorfinden, auf die dort vorhandenen organischen Substanzen sei. Hierbei wurde besonders wieder an Schimmelpilze gedacht.

In dieser Richtung haben wir 1955 an 26 Pfléglingen desselben Asthma-Kinderheims in Celerina folgende Versuche angestellt:

Wir verwendeten Bettstaub aus Pontresina, auf den, wie oben angeführt, Heiminsassen nur selten positiv reagiert hatten.

Einen Teil solchen Staubes setzten wir in feuchtem Zustand einen Tag lang der Einwirkung der Basler Stadtluft aus. Einen zweiten Teil beimpften wir mit Sporen der am häufigsten festgestellten Schimmelpilzarten (*Aspergillus*, *Aspergillus niger*, *Penicillium*, *Hormodendrum*). Der beimpfte Staub wurde einen Monat lang in feuchtem Milieu bei Zimmertemperatur bebrütet, und danach aus ihm Extrakt für die Tests hergestellt. Als Kontrollen verwendeten wir aus Schimmelpilzen (*Aspergillus niger*, *Hormodendrum*, *Penicillium notatum*, *Alternaria*), ferner aus *Monilia albicans* und Hefen hergestellte Extrakte, sowie die gleichen Staubextrakte, die wir für die generellen Prüfungen 1954 verwendet hatten.

Die mit diesen Scratch-tests erhaltenen Resultate sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Von den 26 Kindern reagierten positiv:

auf Hausstaubextrakt aus Zürich	16 Kinder
auf verschiedene Hausstaubextrakte von Asthmatikern in Basel	16 Kinder
auf Heustaubextrakt	2 Kinder
auf Blütenstaub	9 Kinder
auf Tierhaarextrakt	4 Kinder
auf gewöhnlichen Hausstaubextrakt aus Pontresina	1 Kind
auf Extrakt von unbehandeltem Bettstaub aus Pontresina	6 Kinder
auf denselben, aber in Basel exponierten Bettstaub	5 Kinder
auf Pontresiner Bettstaub, der mit Schimmel bebrütet wurde	1 Kind
auf die erwähnten Schimmelpilze	6 Kinder

Es ist somit nicht gelungen, das Allergen des Bettstaubes durch Einwirkung von Schimmelpilzen auf allergenarmen Bettstaub zu vermehren.

Überblicken wir die Gesamtergebnisse unserer Allergenanalysen, so ist folgendes zu sagen:

Von den 1954/55 an Asthma bronchiale leidenden Kindern des Kinderheims in Celerina ist ein großer Teil auf ein Allergen, das im Bettstaub des Unterlandes vorkommt, sensibel. Dieses Allergen ist dasselbe im Staub verschiedener Betten von Basel und von Zürich. Hingegen ist es selten im geprüften Bettstaub des Engadins vorhanden. Beim gesuchten Antigen handelt es sich weder um Tierhaar noch um Heustaub, Seegras, Crin d'Afrique, Kapok, noch um die häufigsten Schimmelpilze, noch um die nach unserer Methode erzeugten Produkte des Wachstums von Schimmel auf feuchtem, allergenfreien Matratzenstaub.

Erwähnenswert ist nun hier, daß auch die Kinder, die positive Hautteste auf Kinderheimstaub oder anderen Staub aus dem Engadin aufwiesen, nie einen Asthmaanfall während ihres Aufenthaltes im Oberengadin hatten.

Hingegen weisen zum Teil Pollenallergiker zur Blütezeit im Engadin dieselben Symptome des Heuschnupfens wie zu Hause auf. Keines von den (zahlenmäßig an zweiter Stelle stehenden) Kindern mit positiven Blütenstaubtesten hat jedoch während des Aufenthaltes während der Blütezeit an Asthma gelitten. Dies zeigt, daß neben dem rein allergischen auch ein nicht allergischer, wahrscheinlich durch das Klima bedingter Faktor beim Zustandekommen des kindlichen Asthmas eine Rolle spielt, den wir allerdings nicht sicher charakterisieren können.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist nun nochmals auf die Ergebnisse unserer katamnestischen Nachforschungen zurückzukommen.

Klimakur: Das wichtigste ist, daß dazu ein Klima gewählt wird, das neben dem erwähnten konstanten Barometerdruck, niedriger relativer Feuchtigkeit, mittlerer Temperatur, günstigen Witterungsverhältnissen, sichere Allergenfreiheit der Luft gewährt. Dies dürfte für unsere Verhältnisse bei der Gebirgsluft des Oberengadins zutreffen. Nebst der Symptomfreiheit, der eine ungemein große Rolle in den Jahren der körperlichen und geistigen Entwicklung zukommt, besteht die Möglichkeit, in diesen Verhältnissen durch Sport (Ski, Wanderungen, Gymnastik, Erlernen richtigen Atmens, besonders Entwicklung der Abdominalatmung) den Körper zu stärken und dabei doch dem normalen Schulunterricht (Unterrichtsplan der Stadt) zu folgen.

Die Resultate eines solchen 1–2jährigen Klimawechsels gehen aus der katamnestischen Rundfrage hervor. Ähnliches wird auch in der Literatur erwähnt (5). Für eine wesentliche Anzahl von Kindern bedeutet dieser Höhengaufenthalt eine Heilung ihres Asthma bronchiale. Einer zweiten Klasse von Kindern, die ohnehin die Asthmasymptome in der Pubertät verlieren würden, ist er eine günstige Überbrückungszeit schwieriger und wesentlicher Jahre ihres Lebens. Einer dritten Gruppe genügt der Milieuwechsel, um dem psychogenen Stress der Familie, des Quartiers oder der Schule entzogen zu werden. Den vierten, besonders Infektanfälligen, verhilft dieser Aufenthalt zu einer besseren Abwehrlage. Einer gewissen Anzahl jedoch dient diese Klimakur nur zur symptomatischen Therapie, gleich wie die allergenfreie Kammer von *Storm van Leeuwen* (14). Nach ihrem Abschluß weisen sie wiederum die ehemaligen Symptome auf.

Wenn somit die Klimakur nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle einen Erfolg bringt, lohnt es sich zu sehen, ob nicht von seite der Allergenforschung dieser Prozentsatz verbessert werden kann, und zwar auf dem Weg einer, ebenfalls schon von *Storm van Leeuwen* (14) angegebenen spezifischen Desensibilisierung auf das ursächliche Allergen.

Man beabsichtigt dabei, durch Gabe kleinster Dosen von Allergenen über längere Zeit und in zunehmender Menge den Organismus Antikörper bilden zu lassen, die mit den Antigenen in Kontakt treten und sie vor der Reaktion mit den anaphylaktischen Antikörpern blockieren. Dazu werden Dosen von Antigenen gebraucht, die so klein sind, daß sie selbst nicht irgendwelche klinischen Symptome hervorrufen können.

Da das Hausstauballergen nicht näher bekannt ist, kommt für eine solche Desensibilisierung nur aktiver Hausstaubextrakt des einzelnen Asthmaticus in Frage.

Die Erfolge (37, 38, 39, 40, 16, 36) einer solchen Hypo-, allgemein Desensibilisierung genannten Therapie bei gewissen Krankheiten allergischer Genese sind unbestritten. Insbesondere günstige Resultate wurden bei monoallergischen Reaktionen erzielt. Bei denjenigen Asthmaticus hingegen, bei denen eine Allergie gegen verschiedene Stoffe besteht, sind die Resultate nicht so eindeutig.

Die Behandlung wird folgendermaßen durchgeführt: Kindern von 1–12 Jahren wird der Extrakt, auf den sie reagieren, per os in steigender Tropfenzahl und Konzentration täglich verabreicht. Bis zu diesem Alter sollen nämlich die Allergene von der Darmwand unverändert resorbiert werden. Älteren Kindern und Erwachsenen wird der Extrakt in steriler Lösung und steigender Dosis und Konzentration zweimal wöchentlich subkutan injiziert. Die Desensibilisierung wird mit der hundertfachen Verdünnung derjenigen Extraktkonzentration begonnen, die beim Scratch-test noch eine positive Reaktion ergibt. Dann wird zirka 4–6 Monate lang dieser Extrakt in steigender Dosis und Konzentration verabreicht, um mit der Höchstdosis der Konzentration 1:1 die Behandlung ausschleichend abzuschließen. Es kann vorkommen, daß während der Behandlung bei Erhöhung der Dosis Asthmasymptome ausgelöst werden. Dies ist ein sicherer Beweis, daß das richtige Allergen angewendet wird; um solche Zwischenfälle zu verhüten, muß die Dosis reduziert werden und der Patient während der ganzen Desensibilisierungskur in ärztlicher Kontrolle bleiben.

Wir lassen nun diese Desensibilisierung während der Höhenkur durchführen und werden in einer späteren Arbeit untersuchen, ob sich auf diese Weise die durch den Höhengaufenthalt erreichten Resultate verbessern lassen.

Zusammenfassung

Katamnestische Untersuchungen bei Kindern, die wegen Asthma bronchiale längere Zeit in Celerina weilten, zeigen, daß die Höhenkur allein bei ungefähr der Hälfte der Kinder zu einer definitiven Heilung des Asthmas führt. Die Untersuchung der Überempfindlichkeit dieser Kinder auf Staubsorten aus dem Unterland und aus dem Engadin ergibt, daß im Engadiner Staub wesentlich

weniger antigene Substanzen vorhanden sind als im Staub aus dem Wohnort der Kinder. Als optimale Behandlung wird eine Kombination von Höhengraufenthalt und spezifischer Desensibilisierung mittels peroraler Antigenzufuhr empfohlen.

Summary

Catamnestic inquiries on children, who had stayed in a children's home in Celerina (Engadin) over a prolonged period of time because of bronchial asthma, showed that this climatic change alone led to a complete recovery in about half of the cases. The examination of their hypersensitivities by means of scratch-tests with dust from their home places and the Engadin revealed that the dust from the Engadin contained considerably less antigenic substances. A suitable climatic change combined with a specific peroral desensitization is recommended as the optimum treatment.

Literaturverzeichnis

1. Berger, W.: Allergie. G. Thieme, Leipzig 1940.
2. Herxheimer, H. G. J.: Management of Bronchial Asthma. Butterworth, London 1952.
3. Doerr, R.: Immunitätsforschung VIII. Springer, Wien 1951.
4. Peshkin, M. M.: Allergy in Children. Progress in Allergy 3, 53-96. S. Karger, Basel/New York 1952.
5. Bruun, E., and E. Kjems: On the Effect of Stays in Norway of Danish Asthmatic Children. Acta allerg. Kbh. 1, 261, 1948.
6. Moro, E., und L. Kolb: Mschr. Kinderheilk. 9, 428, 1910.
7. Peshkin, M. M.: Amer. J. Dis. Child. 32, 862, 1926.
8. Id.: Amer. J. Dis. Child. 33, 880, 1927.
9. Fagerberg, E.: The Importance of Psychologic Factors in Bronchial Asthma. Acta allerg., Kbh. 4, 61, 1953.
10. Kobro, M.: Diskussion zu Fagerberg, p. 270.
11. Campbell, R.: Asthmakinder im Hochgebirge. Pro Juventute 7/8, 259, 1953.
12. Rowe, A. H.: Bronchial Asthma due to Food Allergy. Progress in Allergy 3, 222-274. S. Karger, Basel/New York 1952.
13. Harley, D.: Allergische Krankheiten auf dem Gebiete der inneren Medizin (Heufieber und Asthma). Fortschr. Allergielehre 1, 170-199. S. Karger, Basel/New York 1939.
14. Storm van Leeuwen: Allergische Krankheiten. 2. Auflage. Springer, Berlin 1928.
15. Abderhalden, R.: Grundriß der Allergielehre. Schwabe, Basel 1950.
16. Schuppli, R.: Allergieprobleme des Asthma bronchiale. Int. Arch. Allergy 7, 170, 1955.
17. Storm van Leeuwen: Allergic Diseases. Springer, Berlin 1928.
18. Nilsby, I.: Allergy to Moulds in Sweden. Acta allerg., Kbh. 2, 57, 1949.
19. Frankland, A. W., and M. J. Hay: Dry Rot as a Cause of Allergic Complaints. Acta allerg., Kbh. 4, 186, 1951.
20. Nilsby, I.: zit. in Frankland, A. W., and M. J. Hay.
21. Vallery-Radot, P., B. N. Halpern, A. Secretani et A. Domart: Etude de la nature et de la densité de la flore mycologique dans l'atmosphère de Paris durant l'année 1948. Acta allerg., Kbh. 3, 179, 1950.

22. Schaffer, N., E. E. Seidmon and S. Bruskin: The Clinical Evaluation of Air-borne and House Dust Fungi in New Jersey. *J. Allergy* 24, 348, 1953.
23. Flensburg, E. W., and T. Samsoe-Jensen: Mould Spore Counts in Outside Air in Copenhagen. *Acta allerg., Kbh.* 1, 104, 1948.
24. Nilsby, I.: Diskussion zu Flensburg.
25. Schwartz, M.: Diskussion zu Flensburg.
26. Collier, T. W., and B. A. Ferguson: Air-Borne Fungus Spores, Brunswick, Georgia Area. *Ann. Allergy* 11, 480, 1953.
27. Kessler, A.: Survey of Air-Borne Pollen and Fungus Spores in Israel 1951/52. *Ann. Allergy* 11, 322, 1953.
28. Maunsell, K.: Quantitative Aspects of Allergy for House-Dust. Bericht 1. int. Allergiekongr. Zürich 1951, p. 306. S. Karger, Basel/New York 1952.
29. Frankland, A. W.: Diskussion zu Maunsell, p. 313.
30. Ordmann, D.: Diskussion zu Maunsell, p. 313.
31. Wortmann, F.: Untersuchungen über den Gehalt der Luft an Schimmelpilzsporen in Basel und in Samaden. *Acta allerg., Kbh.* 11, 45, 1955.
32. Alemanny-Vall, R.: Diskussion zu Maunsell, p. 313.
33. Vallery-Radot, P., P. Milliez et C. La Roche: Les hormones cortico-surrénales dans le traitement des maladies allergiques respiratoires. *Acta allerg., Kbh.* 7, 14, 1954.
34. Rimington, C.: The Nature of House Dust Sensitivity with Special Regard to the Quantitative Aspect of Specific Sensitization and Hyposensitization. Bericht 1. int. Allergiekongr. Zürich 1951, p. 296. S. Karger, Basel/New York 1952.
35. Jaffé, K.: Die Rolle der Haut-Reaktionen bei der Diagnostik der allergischen Krankheiten. *Fortschr. Allergielehre* 1, 147. S. Karger, Basel/New York 1939.
36. Blamoutzer, M.: *Acta allerg., Kbh.* 6, 1953.
37. Henriksen, E.: The Specific Desensitization of Patients with Bronchial Asthma. *Acta allerg., Kbh.* 6, 208, 1953.
38. Flensburg, E.: Investigations with Purified House-Dust Allergen. *Acta allerg., Kbh.* 2, 208, 1950.
39. Hansel, F. K.: Small Dosage Dust and Pollen Therapy. *Progress in Allergy* 2, 129. S. Karger, Basel/New York, 1949.
40. Alemanny-Vall, R.: Sensibilité respiratoire aux extraits de poussière précipités par l'acétone. Bericht 1. int. Allergiekongr. Zürich 1951, p. 655. S. Karger, Basel/New York 1952.

Adresse des Autors:

Dr. R. Campbell,
Chirurgische Poliklinik,
Bürgerspital, Basel (Schweiz).